

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)
13 September 2000 (13.09.00)

International application No.
PCT/EP00/00569

Applicant's or agent's file reference
99032375vers

International filing date (day/month/year)
26 January 2000 (26.01.00)

Priority date (day/month/year)
28 January 1999 (28.01.99)

Applicant

KURZ, Thekla et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

02 August 2000 (02.08.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Olivia TEFY

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

49032 + 5



11 70/12

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/19, 31/165, 31/155, 31/40	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/44354 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. August 2000 (03.08.00)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00569</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 26. Januar 2000 (26.01.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 03 275.0 28. Januar 1999 (28.01.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KURZ, Thekla [DE/DE]; Stefan-George-Weg 48, D-64285 Darmstadt (DE). KRÜGER, Ludwig [DE/DE]; Ruhlandstrasse 75, D-63741 Aschaffenburg (DE). HESSE, Brigitte [DE/DE]; Less- ingstrasse 32, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE). KARNATZ, Arnd [DE/DE]; Spessartring 71, D-64380 Rossdorf (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frank- furter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	
(54) Title: <u>LYOPHILISATES WITH IMPROVED RECONSTITUTIBILITY</u>		
(54) Bezeichnung: LYOPHILISATE MIT VERBESSERTER REKONSTITUIERBARKEIT		
(57) Abstract		
<p>The present invention relates to lyophilisates with an improved dissolution rate and particle-free reconstitution. This is achieved by additionally heating the filled solutions to temperatures between 30° and 95° C and directly at the freezer dryer.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft Lyophilisate mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit und partikelfreier Rekonstitution, was durch erneutes Erwärmen der bereits abgefüllten Lösungen direkt am Gefriertrockner auf 30° bis 95 °C erreicht wird.</p>		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/889930
Translation
COW

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 99032375vers	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/00569	International filing date (day/month/year) 26 January 2000 (26.01.00)	Priority date (day/month/year) 28 January 1999 (28.01.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/19, 31/165, 31/155, 31/40		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 02 August 2000 (02.08.00)	Date of completion of this report 21 March 2001 (21.03.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/00569

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-7, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-9, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/00569

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**Documents (D) considered essential**

D1: US-A-5 679 645

D2: US-A-4 002 748.

The same numbering will be used in further proceedings.

1. Novelty (PCT Article 33(2))

The subject matter of independent Claims 1 (process) and 5-9 (product defined by process) appears to be novel.

D1 and D2 describe methods for producing amorphous lyophilisates with improved solubility compared to the crystalline preparation (D1: column 4, lines 5-18; D2: column 1, lines 1-15). In D1 and D2 the aqueous solution of the substance that is to be lyophilised is cooled in 0.01 - 900 s to $< -20^{\circ}\text{C}$ or quickly at $-50 - -55^{\circ}\text{C}$ to $\leq -48^{\circ}\text{C}$ (D1: column 4, lines 19-56; D2: column 3, line 53 - column 4, line 2). In contrast to the process claimed in the present application, the methods in D1 and D2 do not envisage heating the solution to be lyophilised in the vessels directly at the freezer-drier. According to the present application (page 3, line 32 - page 4, line 4), said heating step increases the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

amorphous character and thereby improves the solubility of the lyophilised substance, such that said difference between the methods in D1 and D2 and the process in the present application is also reflected in the products obtained by the respective methods.

2. Inventive step (PCT Article 33(3))

The subject matter of independent Claims 1 (process) and 5-9 (product defined by process) appears to involve an inventive step.

The method corresponding to the present claims differs from the process as per the closest prior art D1 and D2 in an additional heating step directly prior to freezing the solution that is to be lyophilised. Said heating step increases the amorphous character and the water-solubility of the substance to be lyophilised and enables the use of more highly concentrated starting solutions (present application: page 3, line 32 - page 4, line 15).

None of the available prior art documents mentions or suggests a heating step such as this for solving the technical problem, which involves improving the water-solubility of the substance to be lyophilised.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/00569

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite the closest prior art (D1 and D2) or indicate the relevant prior art disclosed therein.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/00569

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. The feature "60°C" of Claim 2 is not supported by the description (PCT Article 6).
2. The relative term "quickly" used in independent Claims 1, 5-8 is not clear but is clearly a technical feature essential for carrying out the invention. The corresponding definition of the term "quickly" as a period of "10 minutes to 4 hours" (present application, page 3, lines 1-3) is, contrary to PCT Article 6, not part of said independent claims.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/19, 31/165, 31/155, 31/40	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/44354 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. August 2000 (03.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00569 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Januar 2000 (26.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 03 275.0 28. Januar 1999 (28.01.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KURZ, Thekla [DE/DE]; Stefan-George-Weg 48, D-64285 Darmstadt (DE). KRÜGER, Ludwig [DE/DE]; Ruhlandstrasse 75, D-63741 Aschaffenburg (DE). HESSE, Brigitte [DE/DE]; Lessingstrasse 32, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE). KARNATZ, Arnd [DE/DE]; Spessarttring 71, D-64380 Rossdorf (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: LYOPHILISATES WITH IMPROVED RECONSTITUTIBILITY (54) Bezeichnung: LYOPHILISATE MIT VERBESSERTER REKONSTITUIERBARKEIT (57) Abstract <p>The present invention relates to lyophilisates with an improved dissolution rate and particle-free reconstitution. This is achieved by additionally heating the filled solutions to temperatures between 30° and 95° C and directly at the freezer dryer.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Lyophilisate mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit und partikelfreier Rekonstitution, was durch erneutes Erwärmen der bereits abgefüllten Lösungen direkt am Gefriertrockner auf 30° bis 95 °C erreicht wird.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshon	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Lyophilisat mit verbesserter Rekonstituierbarkeit

Die vorliegende Erfindung betrifft Lyophilisate mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit und Rekonstituierbarkeit sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

Die Lyophilisation, das Gefriertrocknen, ist ein schon lang bekanntes und oft angewandtes Verfahren zur schonenden Haltbarmachung bestimmter Substanzen, wie zum Beispiel temperaturempfindlicher Lebensmittel oder vor allem Medikamente. Hierbei werden die Substanzen in gefrorenem Zustand getrocknet und lassen sich bei Zugabe von Wasser oder eines anderen Lösungsmittels besonders leicht wieder in den ursprünglichen Zustand versetzen. Bei diesem Verfahren werden im allgemeinen zunächst die Ausgangsprodukte auf Temperaturen bis zu -70°C tiefgefroren. Anschließend werden ihnen während des Trocknungsprozesses, der in druckfesten Behältern (Lyophilisatoren) unter Hochvakuum stattfindet, das Wasser durch Sublimation entzogen, und man erhält die gefriergetrocknete Substanz.

Insbesondere wird die Lyophilisation für die Konservierung von empfindlichen Medikamenten eingesetzt. Denn vor allem bei Medikamenten ist es sehr wichtig, dass sie sich während der Lagerung nicht verändern, d. h. dass sich ihre Struktur nicht verändert, umlagert oder sogar zersetzt, was eine starke Beeinträchtigung im Hinblick auf ihre Wirksamkeit bedeuten würde.

Beim Gefriertrocknen besteht stets das Bemühen, eine möglichst große Menge an Wirkstoff in ein möglichst kleines Volumen einzubringen. Das führt dazu, dass oft Konzentrationen in der Nähe der Sättigungskonzentration des Wirkstoffes eingesetzt werden. Dies ist für die Wirtschaftlichkeit der Prozesse notwendig.

In diesen Fällen kann jedoch oft nach durchgeführter Gefriertrocknung das Lyophilisat nicht partikelfrei rekonstituiert werden, so dass eine parenterale Applikation nicht mehr möglich ist. Dies ist zurückzuführen auf Kristalle, die sich nach Überschreiten der Sättigungslöslichkeit durch das Abkühlen gebildet haben. Die Lösungsgeschwindigkeit von Kristallen ist deutlich langsamer als die amorph vorliegender Moleküle.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zur Herstellung von Lyophilisaten, welche eine verbesserte Lösungsgeschwindigkeit aufweisen und sich partikelfrei rekonstituieren lassen, auch wenn sie nahe der Sättigungskonzentration dosiert werden, bereitzustellen.

Überraschend wurde gefunden, dass eine Erwärmung der bereits zum Gefriertrocknungsprozess fertig vorbereiteten Lösungen direkt am Gefriertrockner und eine rasche Abkühlung von dieser erhöhten Temperatur auf die Gefriertemperatur, Lyophilisate erzeugt, die die gewünschten vorteilhaften Eigenschaften erzielen.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von Lyophilisaten mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man die bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden Lösungen, welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert - gegebenenfalls sterilfiltriert - und abgefüllt wurden, in den Gefäßen direkt am Gefriertrockner nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und dann die Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf die gewünschte tiefe Gefriertrocknungstemperatur durchführt.

- 3 -

Das Merkmal "rasch" bedeutet in diesem Zusammenhang einen Zeitraum von 10 Minuten bis 4 Stunden, vorzugsweise 30 Minuten bis 2 Stunden, ganz besonders bevorzugt 30 Minuten bis 1 Stunde.

5 Die gewünschte Gefriertrocknungstemperatur kann dabei bis zu -70°C betragen, vorzugsweise wird eine Temperatur von ca. -50°C angewandt.

10 Bei dem herkömmlichen Gefriertrocknungsprozess wird die Substanz oder der Wirkstoff zur Beschleunigung der Lösung erwärmt. Nach dem Lösen folgen bei einer Sterilherstellung, welche bei Medikamenten üblich ist, die Schritte der Sterilfiltration und der Abfüllung. Diese beiden Schritte können, je nach Größe des Ansatzes, einige Stunden
15 dauern. Die Lösungen kühlen dabei automatisch auf Raumtemperatur ab. Die Beschickung des Gefriertrockners geschieht dann somit bei Raumtemperatur und die Einfrierphase erfolgt darauf so schnell wie möglich von Raumtemperatur auf ca. -50°C . Anschließend beginnt
20 die Trockenphase am Gefriertrockner.

Bei dem erfindungsgemäßen Prozess nun erfolgen die Lösung, Filtration bzw. Sterilfiltration sowie die Abfüllung analog des bekannten Prozesses. Dann wird jedoch bei Raumtemperatur der Gefrier-
25 trockner mit den entsprechend vorbereiteten Gefäßen beschickt, und diese Gefäße (vials) im Gerät nochmals erwärmt auf $30^{\circ} - 95^{\circ}\text{C}$. Von dieser erhöhten Temperatur aus wird die Einfrierphase gestartet und so schnell wie möglich auf die gewünschte Gefriertemperatur
30 gebracht. Die Trockenphase erfolgt dann wie üblich.

Durch das erneute Erwärmen der Lösungen wird die Sättigungs-
löslichkeit deutlich erhöht, was auf die Verkleinerung der Wasser-
cluster zurückzuführen ist. Die erhöhte Löslichkeit führt somit zu einer
35 verbesserten Hydratisierung. Beim raschen Abkühlen fehlt einerseits

für die Wassermoleküle die Zeit, größere Cluster zu bilden, andererseits fehlt für die Wirkstoffmoleküle die Zeit, sich zu Kristallkeimen anzuordnen. Das erhaltene Produkt ist dementsprechend amorph und lässt sich partikelfrei rekonstituieren.

5

Die Erwärmung der Lösungen erfolgt auf Temperaturen von 30° bis 95° C, vorzugsweise werden Temperaturen im Bereich von 30° bis 70° C ausgewählt.

10

Durch den erfindungsgemäßen Prozess können also deutlich höhere Konzentrationen in ein Volumen eingebracht werden. Dadurch wird die Trocknungszeit vermindert und die Wirtschaftlichkeit der Prozesse erhöht.

15

Die so hergestellten Lyophilisate zeigen eine verbesserte Lösungsgeschwindigkeit, sie lassen sich partikelfrei rekonstituieren, obwohl sie nahe der Sättigungskonzentration dosiert werden können.

20

Gegenstand der Erfindung ist auch die Herstellung von Lyophilisaten der Substanz 2-Methyl-5-methylsulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-benzoylguanidin-methansulfonat nach dem hier beschriebenen Verfahren (siehe Beispiel 1).

25

Diese Substanz (EMD 96785), die z.B. aus der DE 4430861 bekannt ist, ist ein NHE-Inhibitor, welcher die Na^+/H^+ -Ionenpumpe in den Myocardzellen blockiert. Damit wird eine Übersäuerung der Zellen beim Infarkt verhindert, die zum Absterben von Myocardgewebe führt.

30

Gegenstand der Erfindung ist auch die Herstellung von Lyophilisaten der Substanz N-[2-Methyl-4,5-bis(methylsulfonyl)-benzoylguanidinhydrochlorid nach dem hier beschriebenen Verfahren (siehe Beispiel 2).

35

Diese Substanz (EMD 87580), die z.B. aus der EP 0 758 644 A1 bekannt ist, ist ebenfalls ein NHE-Inhibitor, welcher die Na^+/H^+ -Ionenpumpe in den Myocardzellen blockiert. Damit wird eine Übersäuerung der Zellen beim Infarkt verhindert, die zum Absterben von Myocardgewebe führt.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Herstellung von Lyophilisaten der Substanz 4-Isopropyl-3-methylsulfonyl-benzoylguanidin-methansulfonat nach dem hier beschriebenen Verfahren.

Diese Substanz (Cariporide), die z.B. aus der EP 589 336 bekannt ist, ist ebenfalls ein NHE-Inhibitor.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Lyophilisat.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den Lyophilisaten nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Vorzugsweise enthalten die Zubereitungen die Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten.

5 Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, dass ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

10 Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

15 **Beispiel 1**

a)

Man löst 100 mg 2-Methyl-5-methylsulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-benzoyl-guanidin-methansulfonat (ein NHE-Inhibitor) in 20 ml Wasser durch
20 Erwärmen auf 40°C, um die Lösung zu beschleunigen. Anschließend wird die Lösung sterilfiltriert und in die für die Gefriertrocknung geeigneten Gefäße (vials) abgefüllt. Dabei kühlt die Lösung auf Raumtemperatur ab.

25 Der Gefriertrockner wird bei Raumtemperatur mit den vials beschickt, anschließend werden diese Gefäße nochmals erwärmt auf ca. 50°C. Dann wird innerhalb 1 Stunde von +50°C auf -50°C eingefroren. Die Trocknungsphase verläuft dann wie üblich.

30 Die so erhaltenen Lyophilisate sind amorph und lassen sich partikelfrei rekonstituieren.

b) Vergleichsbeispiel

35 Wieder werden 100 mg 2-Methyl-5-methylsulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-benzoylguanidin-methansulfonat in 20 ml Wasser unter Erwärmen auf

40°C gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert und abgefüllt, wobei die Lösung auf Raumtemperatur abkühlt.

Dann werden die Gefäße am Gefriertrockner von Raumtemperatur innerhalb 1 Stunde auf -50°C gekühlt und eingefroren.

5

Bei diesem herkömmlichen Verfahren bekommt man schon während der Lyophilisation eine Kristallbildung, was dazu führt, dass sich die Lyophilisate bei der Rekonstitution nicht vollständig auflösen. Hier musste, um ein zu a) vergleichbares Lyophilisat zu erhalten, die Konzentration auf 50 mg / 20 ml reduziert werden.

10

Das aber bedeutet, dass bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eine höhere Konzentration des Wirkstoffes gewählt werden kann und man dennoch Lyophilisate mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit erhält.

15

Beispiel 2:

Man löst 100 mg N-[2-Methyl-4,5-bis(methylsulfonyl)-benzoyl-guanidin-hydrochlorid in 10 ml Wasser durch Erwärmen auf 40°C. Anschließend wird die Lösung sterilfiltriert und in die für die Gefriertrocknung geeigneten Gefäße (vials oder Ampullen) abgefüllt. Dabei kühlt die Lösung auf Raumtemperatur ab.

20

25

Der Gefriertrockner wird auf -59°C heruntergeköhlt. Die mit der Lösung gefüllten vials werden in einem Trockenschrank auf +40°C erwärmt und anschließend in den schon auf -50°C heruntergeköhlten Gefrieretrockner verbracht. Die Lösung wird dabei schnellstmöglich eingefroren. Die Trocknungsphase verläuft dann wie üblich.

30

Ebenso ist ein Erwärmen der vials im Gefriertrockner und anschließendes Abköhlen (wie in Beispiel 1 beschrieben) möglich.

35

Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur Herstellung von Lyophilisaten mit verbesserter
Lösungsgeschwindigkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man
die bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden
10 Lösungen, welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung
der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert – gegebenenfalls
sterilfiltriert - und abgefüllt wurden, in den Gefäßen direkt am
Gefriertrockner nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und dann
die Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf
15 die gewünschte tiefe Gefriertrocknungstemperatur durchführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
die Gefäße mit den Lösungen am Gefriertrockner auf 30° bis
20 60° C erwärmt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass
Lyophilisate erhalten werden, die sich partikelfrei rekonstituieren
lassen.
- 25 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekenn-
zeichnet, dass Lyophilisate der Substanz 2-Methyl-5-methyl-
sulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-benzoylguanidin-methansulfonat, N-[2-
Methyl-4,5-bis(methylsulfonyl)-benzoyl]-guanidin-hydrochlorid oder
30 4-Isopropyl-3-methylsulfonyl-benzoylguanidin-methansulfonat
hergestellt werden.
5. Lyophilisate mit verbesserter Lösungsgeschwindigkeit, dadurch
35 gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung der Lyophilisate die
bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden Lösungen,

5 welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert oder sterilfiltriert und abgefüllt wurden, in den Gefäßen am Gefriertrockner direkt nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und dann die Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf die gewünschte tiefe Gefriertrocknungs-temperatur durchführt.

10 6. Lyophilisate der Substanz 2-Methyl-5-methylsulfonyl-4-(1-pyrrolyl)-benzoylguanidin-methansulfonat mit verbesserter Rekonstituierbarkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung der Lyophilisate die bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden Lösungen, welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert oder
15 sterilfiltriert und abgefüllt wurden, in den Gefäßen am Gefriertrockner direkt nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und dann die Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf die gewünschte tiefe Gefriertrocknungstemperatur durchführt.

20 7. Lyophilisate der Substanz N-[2-Methyl-4,5-bis(methylsulfonyl)-benzoylguanidin-hydrochlorid mit verbesserter Rekonstituierbarkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung der Lyophilisate die bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden Lösungen, welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert oder
25 sterilfiltriert und abgefüllt wurden, in den Gefäßen am Gefriertrockner direkt nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und dann die Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf die gewünschte tiefe Gefriertrocknungstemperatur durchführt.

30 8. Lyophilisate der Substanz 4-Isopropyl-3-methylsulfonyl-benzoylguanidin-methansulfonat mit verbesserter Rekonstituierbarkeit, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung der Lyophilisate die bereits zur Lyophilisation abgefüllten entsprechenden Lösungen, welche vorher gegebenenfalls zur Beschleunigung der Lösung der Substanz erwärmt, filtriert oder
35

sterilfiltriert und abgefüllt wurden, in den Gefäßen am Gefrier-
trockner direkt nochmals auf 30° bis 95°C erwärmt und dann die
Einfrierphase rasch von dieser erhöhten Temperatur auf die
gewünschte tiefe Gefriertrocknungstemperatur durchführt.

5

9. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend mindestens ein
Lyophilisat nach den Ansprüchen 5-8.

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/00569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/19 A61K31/165 A61K31/155 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 679 645 A (IKEUCHI YOSHIHIRO ET AL) 21 October 1997 (1997-10-21) column 4, line 5 -column 4, line 56 ----	1-9
A	US 4 002 748 A (BORNSTEIN MICHAEL ET AL) 11 January 1977 (1977-01-11) column 1, line 1 -column 1, line 15 column 3, line 53 -column 4, line 2 ----	1-9
A	FRANKS F: "FREEZE-DRYING OF BIOPRODUCTS: PUTTING PRINCIPLES INTO PRACTICE" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, vol. 45, no. 3, 1 May 1998 (1998-05-01), pages 221-229, XP000751942 ISSN: 0939-6411 whole document -----	1-9



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 2000

Date of mailing of the international search report

12/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Borst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/00569

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5679645 A	21-10-1997	JP 2747967 B	06-05-1998
		JP 7033793 A	03-02-1995
US 4002748 A	11-01-1977	ES 455069 A	16-12-1977
		GB 1565267 A	16-04-1980
		IE 44410 B	18-11-1981

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00569

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/19 A61K31/165 A61K31/155 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 679 645 A (IKEUCHI YOSHIHIRO ET AL) 21. Oktober 1997 (1997-10-21) Spalte 4, Zeile 5 - Spalte 4, Zeile 56 ---	1-9
A	US 4 002 748 A (BORNSTEIN MICHAEL ET AL) 11. Januar 1977 (1977-01-11) Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 1, Zeile 15 Spalte 3, Zeile 53 - Spalte 4, Zeile 2 ---	1-9
A	FRANKS F: "FREEZE-DRYING OF BIOPRODUCTS: PUTTING PRINCIPLES INTO PRACTICE" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, Bd. 45, Nr. 3, 1. Mai 1998 (1998-05-01), Seiten 221-229, XP000751942 ISSN: 0939-6411 whole document -----	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Juni 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/07/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Borst, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/00569

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5679645	A	21-10-1997	JP	2747967 B	06-05-1998
			JP	7033793 A	03-02-1995
US 4002748	A	11-01-1977	ES	455069 A	16-12-1977
			GB	1565267 A	16-04-1980
			IE	44410 B	18-11-1981

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 23 MAR 2001

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 99032375 ve/rs	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/00569	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/01/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 28/01/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/19		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 02/08/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 21.03.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Borst, M Tel. Nr. +49 89 2399 8648 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-7 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-9
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt



Abschnitt V

Teil 2

Als wesentlich angesehene Unterlagen (D)

D1: US-A-5679645

D2: US-A-4002748

Die Numerierung wird im weiteren Verfahren beibehalten.

1. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1 (Prozeß), 5-9 (Produkt definiert durch Prozeß) scheint neu zu sein.

D1 und D2 beschreiben Verfahren zur Herstellung von amorphen Lyophilisaten mit gegenüber der kristallinen Zubereitung verbesserter Löslichkeit (D1: Spalte 4, Zeile 5-18; D2: Spalte 1, Zeile 1-15). Entsprechend D1 bzw. D2 wird die wäßrige Lösung der zu lyophilisierenden Substanz in 0,01 - 900 s auf $< -20^{\circ}\text{C}$ bzw. bei -50 - -55°C rasch auf $\leq -48^{\circ}\text{C}$ abgekühlt (D1: Spalte 4, Zeile 19-56; D2: Spalte 3, Zeile 53 - Spalte 4, Zeile 2). Im Gegensatz zu dem von der vorliegenden Anmeldung beanspruchten Prozeß sehen die Verfahren entsprechend D1 bzw. D2 keine Erwärmung der zu lyophilisierenden Lösung in den Gefäßen direkt am Gefriertrockner vor. Entsprechend der vorliegenden Anmeldung (Seite 3, Zeile 32 - Seite 4, Zeile 4) verstärkt besagter Erwärmungsschritt den amorphen Charakter und verbessert damit die Löslichkeit der lyophilisierten Substanz, so daß sich besagter Unterschied zwischen dem Verfahren nach D1 bzw. D2 und dem Prozeß entsprechend den vorliegenden Ansprüchen auch in den durch die jeweiligen Verfahren erhältlichen Produkten niederschlägt.

2. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1 (Prozeß), 5-9 (Produkt definiert durch Prozeß) scheint auf einer erfinderischen Tätigkeit zu beruhen.

Das Verfahren entsprechend den vorliegenden Ansprüchen unterscheidet sich vom Prozeß entsprechend dem nächstliegenden Stand der Technik D1 bzw. D2 durch einen zusätzlichen Erwärmungsschritt unmittelbar vor dem Einfrieren der zu lyophilisierenden Lösung. Besagter Erwärmungsschritt steigert den amorphen Charakter sowie die Wasserlöslichkeit der lyophilisierten Substanz und erlaubt die



Verwendung von höherkonzentrierten Ausgangslösungen (vorliegende Anmeldung: Seite 3, Zeile 32 - Seite 4, Zeile 15). Kein Dokument des verfügbaren Stands der Technik erwähnt oder suggeriert einen solchen Erwärmungsschritt zur Lösung des technischen Problems bestehend in der Verbesserung der Wasserlöslichkeit der lyophilisierten Substanz.

Abschnitt VII

Im Gegensatz zu den Erfordernissen von Regel 5.1(a)(ii) PCT sind der nächstliegende Stand der Technik (D1 und D2) und sein einschlägiger Inhalt nicht in der Beschreibung angegeben.

Abschnitt VIII

1. Das Merkmal "60°C" von Anspruch 2 ist nicht durch die Beschreibung gestützt (Artikel 6 PCT).
2. Der in den unabhängigen Ansprüchen 1, 5-8 benutzte relative Begriff "rasch" ist nicht klar, stellt aber offensichtlich ein für die Ausführung der Erfindung wesentliches technisches Merkmal dar. Die entsprechende Definition des Begriffs "rasch" als ein Zeitraum von "10 Minuten bis 4 Stunden" (vorliegende Anmeldung: Seite 3, Zeile 1-3) ist entgegen den Erfordernissen von Artikel 6 PCT nicht Bestandteil der genannten unabhängigen Ansprüche.

THIS PAGE BLANK (USPTO)